


~ USP # 5,714,103

①

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 627 983 B1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
09.10.1996 Patentblatt 1996/41

(51) Int. Cl.⁶: **B29C 67/00**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP93/00344

(21) Anmeldenummer: **93903964.0**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 93/16865 (02.09.1993 Gazette 1993/21)

(22) Anmeldetag: **12.02.1993**

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FORMKÖRPERN MIT VORBESTIMMTER
PORENSTRUKTUR**

**PROCESS FOR PRODUCING MOULDED BODIES WITH A PREDETERMINED PORE
STRUCTURE**

**PROCEDE DE FABRICATION DE CORPS MOULES POREUX AYANT UNE STRUCTURE DE
PORES DONNEE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT
SE**

(30) Priorität: **27.02.1992 DE 4205969**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.12.1994 Patentblatt 1994/50

(73) Patentinhaber:
• **MERCK PATENT GmbH**
D-64271 Darmstadt (DE)
• **BAUER, Andrea**
D-55234 Flomborn (DE)

(72) Erfinder:
• **BAUER, Jörg**
D-6509 Flomborn (DE)
• **BAUER, Andrea**
D-6509 Flomborn (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 253 506 **GB-A- 2 233 928**

• **PATENT ABSTRACTS OF JAPAN 6. Oktober 1989**
& JP-A-11 73 691 (MATSUSHITA ELECTRIC IND
CO LTD) 10. Juli 1989
• **TECHNISCHE RUNDSCHAU Bd. 83, Nr. 20, 17.**
Mal 1991, BERN, CH Seiten 36 - 43 SCHÄTTI
'rapid prototyping etabliert sich'
• **SCH[TTI 'rapid prototyping etabliert sich'**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 627 983 B1

grund ihrer ausgezeichneten Übereinstimmung mit dem Porensystem natürlichen Knochens erhebliche biologische Vorteile beim Einwachsverhalten und der Einheilung in den Organismus.

Neben diesen Vorzügen haben Knochenkeramik-implantate aber auch eine Reihe von Nachteilen.

So ist zum einen ihre Herstellung aus natürlichem Knochenmaterial äußerst zeit- und arbeitsintensiv, insbesondere dann, wenn die Mineralisierung und Sinterierung zur Keramik so schonend vorgenommen werden soll, daß praktisch keine Strukturveränderungen auftreten. Entsprechende Herstellungsverfahren sind beispielsweise beschrieben in EP 141 004 und DE-PS 37 27 606.

Zum anderen sind die Implantatmaterialien aufgrund der natürlichen Herkunft der Ausgangsmaterialien in ihrer Baugröße beschränkt, so daß nicht alle Formen und Dimensionen in Form einstückiger Knochenkeramiken realisiert werden können. Da die Implantate in ihrem Strukturaufbau sowie aufgrund der Umwandlung in ein keramisches System in Dichte, Festigkeit und Elastizität nicht den zu ersetzenden Knochen bzw. Knochenbereichen entsprechen, ist bei Belastung in Folge unzureichender Kräfteverteilung und -ableitung eine Lockerung oder sogar der Ausbruch des Implantats zu befürchten.

Nachteilig an Knochenkeramik ist weiterhin, daß das als Ausgangsmaterial eingesetzte Naturprodukt Knochen in der chemischen Zusammensetzung seiner Mineralphase erheblichen naturbedingten und nichtkontrollierbaren Schwankungen unterworfen ist. Derartige Schwankungen in der Zusammensetzung haben durchaus deutlich feststellbare Einflüsse auf die biologische Aktivität des Knochenkeramikimplantats, was sich klinisch in unterschiedlichen Einwachs- und Knochenneubildungsraten manifestiert.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Implantatformkörpern für den Knochenersatz aufzufinden, mit dem diese aus synthetischen Ausgangsmaterialien ohne Beschränkungen in der Formgebung und der Dimensionierung aufgebaut und dabei in vorbestimmbarer Weise so strukturiert werden können, daß das Poren- und Steg-system weitestgehend dem humanen Knochens entspricht.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dahingehend gelöst, daß man den Implantatformkörper in wiederholter Abfolge schichtenweise durch Erzeugung entsprechend dem Porensystem bildartig strukturierter Schichten und Verfestigung derselben aus einer plastisch verformbaren und anschließend verfestigbaren Masse auf Basis von Kalziumphosphat aufbaut, wobei man die Bildstrukturen der einzelnen Schichten von als Vorlage dienenden natürlichen Knochen überträgt und den Formkörper abschließend zur Keramik sintert.

Es hat sich dabei gezeigt, daß das Verfahren weder auf das Material als solches, noch auf die Anwendung für die Herstellung von Implantatformkörpern beschränkt ist. Von der Materialseite können über Kalzi-

umphosphat-Keramiken hinaus auch Oxidkeramiken, Glaskeramiken, nichtkeramische mineralische Werkstoffe, organische Polymermaterialien sowie im gegebenen Fall die jeweiligen Vorstufen der genannten Materialien und weiterhin auch Kompositwerkstoffe aus zwei oder mehr der vorgenannten Materialien eingesetzt werden, vorausgesetzt, sie lassen sich in Form plastisch verformbarer und anschließend verfestigbarer Massen verarbeiten. Mit solchen Massen muß die Erzeugung von bildartig strukturierten Schichten möglich sein, wobei die anschließende Verfestigung je nach Materialauswahl, spezifischer Zusammensetzung und Verarbeitungserfordernisse durch Trocknung, chemische Härtung, Temperung oder Sinterung erfolgen kann. Mit dem Verfahren können grundsätzlich beliebige poröse Formkörper mit vorbestimmter Porenstruktur in allen erdenklichen Ausgestaltungsformen und Dimensionen, die letztendlich nur fertigungstechnisch limitiert sind, hergestellt werden. Solche Formkörper können für die unterschiedlichsten Einsatzzwecke vorgesehen sein.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung eines porösen Formkörpers durch Formgebung einer plastisch verformbaren und anschließend verfestigbaren Masse, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man zur Erzielung einer vorbestimmten Porenstruktur den Formkörper schichtenweise durch wiederholte Abfolge der Schritte

- Erzeugung einer entsprechend dem Porensystem bildartig-strukturierten Schicht aus der Masse
- Verfestigung der Schicht

aufbaut, wobei man die Bildstrukturen der einzelnen Schichten von entsprechenden Vorlagen überträgt.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein derartiges Verfahren, bei dem eine keramische Masse eingesetzt wird, wobei der Schritt der Verfestigung der Schicht durch Trocknung erfolgt und der erzeugte Formkörper in einem abschließenden Schritt gesintert wird.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung eines solchen Verfahrens zur Herstellung von Formkörpern mit dreidimensionalem interkonnektierenden Porensystem, insbesondere zur Herstellung von Implantatformkörpern mit dem Porensystem von natürlichen Knochen.

Dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung poröser Formkörper mit vorbestimmter Porenstruktur liegt in allen seinen möglichen Ausführungsformen das Verfahrensprinzip zugrunde, daß man zunächst von einer Vorlage, also von einem als Muster dienenden porösen Körper, dessen Porenstruktur praktisch zu kopieren ist, die Bildinformation der Struktur schichtenweise aufnimmt, in einer für die jeweilige Fertigungstechnik geeigneten Form speichert und anschließend zur Steuerung des schichtweisen Aufbaus des Formkörpers verwendet. Bei als Vorlage dienenden realen Körpern kann die Aufnahme und Speicherung der Bildinformation etwa durch schichtenweises Abtragen des

zenden Knochens bzw. Knochenbereiches hergestellt werden.

Die Positivform ist dann vorzuziehen, wenn das Implantat aus nichtresorbierbarer Kalziumphosphat-Keramik, wie insbesondere Hydroxylapatitkeramik, gefertigt werden soll. Die Einheilung des Implantats erfolgt dann im wesentlichen durch Einsprossung von körpereigenem Gewebe in die dem natürlichen Knochen weitestgehend entsprechenden Porenhohlräume des Implantatformkörpers. Die Herstellung des Implantatformkörpers kann gemäß dem oben allgemein beschriebenen Verfahrensprinzip beispielsweise nach den folgenden Verfahrensvarianten hergestellt werden:

Ausführungsvariante 1

Natürlicher, nach bekannten Verfahren von organischen Anteilen befreiter Knochen wird schichtenweise abgetragen. Von jeder Schichtoberfläche wird eine fotografische Aufnahme gemacht. Diese Aufnahmen oder die Schichtoberflächen direkt werden mittels eines Laserscanners in ein CAD/CAM-System übertragen. In dem Rechnersystem erfolgt eine Ausrichtung und Duplizierung der Schichtaufnahmen. Diese Einzelschichten werden auf Positivfilm übertragen, mit dem entsprechende Drucksiebe erstellt werden.

Synthetisch gefälltes Hydroxylapatit wird mit einem gängigen organischen Verflüssiger zu einer verflüssigten keramischen Masse verarbeitet.

Diese Masse wird nun mit dem ersten Sieb zu einer Schicht auf eine Unterlage gedruckt. Es schließt eine Trocknung mit Heißluft an. Mit dem Sieb der zweiten Porenschichtaufnahme wird die zweite Lage auf die erste getrocknete Keramikschicht aufgetragen und wiederum getrocknet. So verfährt man bis alle Schichten gedruckt sind und ein keramischer Grünling vorliegt. Der erhaltene Grünling kann zusätzlich mit einem keramischen Schlicker gleicher Zusammensetzung zur Glättung der Schichtübergänge gespült werden.

Im Anschluß wird der Grünling zur Keramik gesintert, beispielsweise mit einem Sinterprogramm, das eine Aufheizrate von 50 K/Min. bis zu einer Temperatur von etwa 1300 °C und anschließend eine Haltezeit von 2 Stunden vorsieht. Nach der Abkühlung ist der Keramikformkörper fertig.

Je nach Erfordernis kann sich hieran noch eine mechanische Endformgebung anschließen, die mit üblichen Methoden (Schleifen, Drehen, Fräsen, Bohren usw.) jede gewünschte Implantatform liefert.

Ausführungsvariante 2

Die im Rechnersystem gemäß Variante 1 gespeicherten Schichtbilder werden mittels einer CAD/CAM-gesteuerten Spritz- oder Auslaufdüse, die mit dem keramischen Schlicker beschickt wird, schichtenweise mit zwischengeschalteten Trocknungsphasen aufgetragen. Der so erhaltene Grünling wird analog zu Variante 1 weiter zur Keramik verarbeitet.

Ein Implantatformkörper in Form eines Negativbildes der Knochenstruktur bietet sich dann an, wenn ein bioresorbierbarer Werkstoff eingesetzt werden soll. Die Einheilung eines solchen Implantatformkörpers erfolgt im Wesentlichen dadurch, daß der Werkstoff durch Bioresorptionsmechanismen langsam abgetragen wird und gleichzeitig ein Ersatz durch Einwachsen von körpereigenem Gewebe, insbesondere von neugebildeter mineralisierter Knochenmatrix, erfolgt.

Ein solcher Implantatformkörper kann gemäß dem allgemein beschriebenen Verfahrensprinzip beispielsweise nach den folgenden Verfahrensvarianten hergestellt werden:

Ausführungsvariante 3

Gemäß den im Rechnersystem gespeicherten Schichtbildern wird nach dem Siebdruck- oder Spritzverfahren zunächst ein temporärer positiver Formkörper hergestellt. Als Material dient hier zweckmäßigerweise eine leicht verschmelzbare oder lösliche Masse, beispielsweise Wachs. Dieser Körper wird dann mit einem hochverflüssigten keramischen Schlicker auf Basis des bioresorbierbaren Tricalciumphosphat getränkt und getrocknet. Der Körper wird nun über den Schmelzpunkt des Wachses erhitzt, so daß das Wachs aus dem Körper herausläuft. Der erhaltene keramische Grünling mit dem Negativ des Poren- und Stegsystems eines natürlichen Knochens wird nun analog zu Variante 1 weiter zur Keramik verarbeitet. Man erhält einen bioresorbierbaren Implantatformkörper auf Basis von Tricalciumphosphat-Keramik.

Ausführungsvariante 4

Gemäß den im Rechnersystem gespeicherten Schichtbildern wird mit einem keramischen Schlicker auf Basis von Tricalciumphosphat nach dem Siebdruck- oder Spritzverfahren ein Formkörper aufgebaut, der dem Negativ des Poren- und Stegsystems des natürlichen Knochens entspricht. Die Weiterverarbeitung des keramischen Grünlings zum keramischen Implantatformkörper erfolgt in bekannter Weise.

In dieser Variante können außer keramischen Massen auf Basis bioresorbierbarer Kalziumphosphate auch andere bioresorbierbare Materialien verarbeitet werden. Beispiele hierfür sind bioresorbierbare Polymere, beispielsweise Polylactide und Polyglycolide, sowie teilweise oder vollständig resorbierbare Kompositwerkstoffe auf Basis von Kalziumphosphatpartikeln und den vorgenannten Polymeren.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung poröser Formkörper mit vorbestimmter Porenstruktur können auch Formkörper für beliebige andere Anwendungszwecke hergestellt werden.

Ein Beispiel hierfür sind keramische Katalysatorträger für die Abgasreinigung von Automobilen. Nach gegenwärtiger Technik werden hierfür stranggepreßte Wabenformkörper eingesetzt, die entsprechend dieser

3. Process according to Claim 1, characterized in that the build-up of layers is carried out by spraying.
4. Process according to any of Claims 1 to 3, characterized in that the transfer of the pattern structures and the build-up of layers is carried out under the control of a program. 6
5. Process according to Claim 4, characterized in that the transfer of the pattern structures is carried out in digitized form. 10
6. Process according to any of Claims 1 to 5, characterized in that a ceramic composition is used, with the step of the hardening of the layer being carried out by drying and the shaped body produced being sintered in a subsequent step. 15
7. Process according to any of Claims 1 to 5, characterized in that a composition based on polymerizable organic compounds and/or organic polymer materials is used. 20
8. Process according to any of Claims 1 to 5, characterized in that a composition based on a composite material comprising ceramic particles and organic polymer materials is used. 25
9. Use of the process according to any of Claims 1 to 8 for producing shaped bodies having a three-dimensional, interconnecting pore system. 30
10. Use according to Claim 9 before producing shaped implants having the pore system of natural bone. 35
11. Use according to Claim 9 for producing ceramic catalyst supports.
12. Use according to Claim 9 for producing ceramic filter media. 40
13. Use according to Claim 9 for producing shaped ceramic sorbents for chromatography.

Revendications 45

1. Procédé de fabrication d'un article poreux par façonnage d'une masse plastiquement déformable puis solidifiable, caractérisé en ce que pour obtenir une structure de pores prédéterminée on construit l'article couche par couche par succession répétée des étapes de 50
 - production d'une couche structurée selon une image correspondant au système de pores à partir de la masse 55
 - solidification de la couche,

dans lequel on transmet les structures d'images des diverses couches au moyen de modèles correspondants.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réalise la construction des couches par une technique de sérigraphie.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réalise la construction des couches par une technique de pulvérisation.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on effectue la transmission des structures d'images et la construction des couches selon une commande par programme.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la transmission des structures d'images s'effectue sous forme numérisée.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on utilise une masse de céramique, l'étape de solidification de la couche s'effectuant par séchage et l'article produit étant fritté dans une étape finale.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on utilise une masse à base de composés organiques polymérisables et/ou de matières polymères organiques.
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on utilise une masse à base de matériau composite fait de particules céramiques et de matières polymères organiques.
9. Application du procédé selon l'une des revendications 1 à 8 à la préparation d'articles à système de pores interconnectés tridimensionnel.
10. Application selon la revendication 9 à la fabrication d'articles implantables ayant le système de pores des os naturels.
11. Application selon la revendication 9 à la fabrication de supports de catalyseurs céramiques.
12. Application selon la revendication 9 à la fabrication de milieux de filtration céramiques.
13. Application selon la revendication 9 à la fabrication d'articles de sorption pour la chromatographie.

Docket # E-41365
 Applic. # 09/998,724
 Applicant: Brück

Lerner and Greenberg, P.A.
 Post Office Box 2480
 Hollywood, FL 33022-2480
 Tel: (954) 925-1100 Fax: (954) 925-1101